

NOVA KLASIFIKACIJA VASKULITISA

NEW CLASSIFICATION OF VASCULITIS

BRANIMIR ANIĆ*

Deskriptori: Vaskulitis – klasifikacija, etiologija, patologija

Sažetak. Sindrom vaskulitisa obuhvaća heterogenu skupinu upalnih reumatskih bolesti kojima je zajedničko obilježje upala u stijenci krvne žile. Postavljanje dijagnoze vaskulitisa jedan je od najvećih izazova u medicini. Klinička slika vaskulitisa ovisi o opsegu zahvaćanja pojedinog organa ili organskog sustava kao i o ukupnom broju zahvaćenih organa. Veliki raspon kliničkih očitovanja vaskulitisa te niska incidencija bolesti otežavaju sustavno kliničko istraživanje vaskulitisa. Potrebe kliničke rutine kao i potreba provođenja sustavnih kliničkih istraživanja nameću potrebu jasnog razlikovanja pojedinih kliničkih entiteta. Predlagane su različite podjele vaskulitičnih sindroma: prema etiologiji, patogenezi, histološkom nalazu u zahvaćenim žilama, zahvaćenosti pojedinih organa i organskih sustava. U tekstu su kratko prikazane i komentirane novosti te recentne podjele i nomenklatura vaskulitičnih entiteta predloženi na drugoj konferenciji u Chapel Hillu.

Descriptors: Vasculitis – classification, etiology, pathology

Summary. Vasculitis syndrome comprises a heterogenic group of inflammatory rheumatic diseases whose common feature is inflammation in the blood vessel wall. Establishing the diagnosis of vasculitis is one of the greatest challenges in medicine. Clinical presentation of vasculitis depends on the extent of an organ system affection, as well as on the total number of affected organs. A great range of clinical presentations of vasculitis and the low incidence of the disease impede systematic clinical investigation of vasculitis. The needs of clinical routine and the need for conducting systemic clinical investigations require a clear distinction of individual clinical entities. Different classifications of vasculitis syndrome have been proposed: according to etiology, pathogenesis, histological finding in the affected vessels, affection of individual organs and organ systems. This paper presents and comments news and recent classifications and nomenclature of vasculitic entities proposed at the second conference in Chapel Hill.

Liječ Vjesn 2014;136:224–226

Klasifikacija vaskulitisa

Pod nazivom vaskulitis misli se na heterogenu skupinu upalnih reumatskih, odnosno sustavnih autoimunih bolesti kojima je zajedničko obilježje upalni proces u stijenci krvne žile. Vaskulitisi su vrlo rijetke bolesti i pojavljuju se sporadično. Postavljanje dijagnoze vaskulitisa predstavlja jedan od najvećih izazova u reumatologiji ali i cjelokupnoj kliničkoj medicini.

Posljedica upale u stijenci krvne žile jest njezina nekroza. Ako upalni proces zahvati cijeli opseg stijenke krvne žile, najčešće se razvija stenoza i posljedična ishemija organa koji zahvaćena žila opskrbljuje krvlju. Vaskulitisi su najčešće klinički poremećaji sustavne naravi. Klinička slika vaskulitisa ovisi o opsegu zahvaćanja pojedinog organa/sustava te o ukupnom broju zahvaćenih organa/sustava. U većini slučajeva vaskulitisa etiologija nije jasna, a najčešće se pretpostavlja da je riječ o »imunološkom« poremećaju.

Veliki raspon mogućih kliničkih očitovanja vaskulitisa te niska incidencija bolesti znatno otežavaju njegovo sustavno kliničko istraživanje. U literaturi su predložene brojne (komplementarne) podjele vaskulitičnih sindroma prema etiologiji, patogenezi i tipu imunološke reakcije u stijenci krvne žile, histološkom nalazu u zahvaćenim žilama, zahvaćenosti pojedinih organa i organskih sustava.^{1–5} No, niti jedan od do sada predloženih sustava klasifikacije i podjele vaskulitisa nije bio dovoljno sveobuhvatan ili pak s druge strane nije zadovoljavao potrebe svakodnevnog rada. Dodatni problem predstavljala je različita terminologija kojom su se istraživači vaskulitisa koristili opisujući iste, mahom kliničke, fenomene.

Američko reumatološko društvo pokušalo je 1990. godine razviti klasifikacijske kriterije za pojedine entitete te su predloženi klasifikacijski kriteriji za 7 različitih oblika vas-

kulitisa. Četiri godine poslije održana je velika međunarodna konferencija u Chapel Hillu (SAD) na kojoj je usvojena i za širu uporabu predložena podjela i nomenklatura za 10 vaskulitičnih entiteta.³ Temeljna ideja ovog skupa bila je definiranje različitih vaskulitičnih entiteta, a njegov osnovni cilj ustanovljavanje jasne i precizne terminologije za nazive pojedinih oblika vaskulitisa. Jasno je naglašeno da cilj ovog skupa nije uvođenje novih klasifikacijskih kriterija za pojedine vaskulitične entitete.

Konferencija održana u Chapel Hillu okupila je stručnjake koji se bave vaskulitisom te koji su prepoznali i na pravi način uvažili činjenicu da je u kliničkoj praksi ponekad (često) nemoguće doći do primjerenog histološkog uzorka. Konsenzus u Chapel Hillu stoga je preporučio uvođenje surrogatnih biljega koji zamjenjuju primjerene histološke uzorke i koji se mogu ravnopravno rabiti u dijagnostičkom postupku. U dijagnostičke kriterije uključene su specifične značajke pojedinog entiteta, ali i opće značajke zajedničke različitim entitetima.^{1–3}

Konsenzus u Chapel Hillu iz 1994. godine po prvi puta uvodi podjelu vaskulitičnih entiteta prema veličini krvne žile koju pojedini oblik vaskulitisa dominantno zahvaća – prepoznate su velike, srednje i male krvne žile. U velike krvne žile ubrajaju se aorta i njezini ogranci za pojedine regije tijela poput glave i udova. Srednje velike krvne žile glavne su visceralne arterije za pojedine organe poput srca,

* Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. B. Anić, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

Primljeno 13. srpnja 2014., prihvaćeno 25. srpnja 2014.

bubrega, jetara, pluća ili crijeva. U male krvne žile ubrajaju se arteriole, kapilare i venule te arteriole unutar parenhima pojedinih organa, poput arteriola u glomerulima.²

Teorijska podloga za pojavljivanje određene vrste vaskulitisa u krvnoj žili određene veličine te temelj za podjelu vaskulitisa prema veličini krvnih žila leži u činjenici da se endotel razlikuje u krvnim žilama različitog kalibra te da se na različitim lokalizacijama u tijelu nalazi različit endotel u krvnim žilama.⁶ Praktično sve krvne žile koje se vide u biopsijskim uzorcima različitih organa (primjerice kože ili bubrega) su male krvne žile (arteriole, kapilare, venule).

U zaključku konferencije u Chapel Hillu iz 1994. godine po prvi puta se uočava važnost antineutrofilnih citoplazmatskih protutijela (skr. ANCA, prema engl. antineutrophil cytoplasmatic antibody) u patogenezi nekih oblika vaskulitisa. No, oni ipak nisu izdvojeni u posebnu skupinu vaskulitisa. Čitateljima skrećemo pozornost da su vaskulitisi povezani s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (tzv. ANCA-vaskulitisi) tema sljedećih dvaju članaka u ovom broju LV-a. Preporuke s konferencije u Chapel Hillu imale su znatan utjecaj na stručnu javnost te su gotovo 20 godina bili temeljni putokaz za klinička i bazična istraživanja. Ujedno su bili polazišta za druge predložene klasifikacijske/dijagnostičke kriterije.²

Napredak kliničke imunologije i reumatologije, prepoznavanje novih entiteta, nove dijagnostičke mogućnosti te uvođenje novih terapijskih opcija nametnule su potrebu za revizijom nomenklature vaskulitisa. Godine 2012. održana je nova konferencija u Chapel Hillu.³ Predložena je nova podjela i nomenklatura vaskulitisa koja bi trebala biti praktičnija i primjenjivija – prikazana je u tablici 1. U nastavku ovog teksta bit će prikazane samo temeljne značajke ove nomenklature i osnovne razlike u odnosu na prethodnu.

Novom nomenklaturom iz 2012. godine zadržana je osnovna podjela prema veličini krvne žile. U uvodnim je napomenama jasno naglašena činjenica da se bilo koji vaskulitis može pojaviti u bilo kojoj krvnoj žili. Uvedena je nova kategorija vaskulitisa koji se tipično pojavljuju u krvnim žilama različitog kalibra u koju se ubrajaju Behçetova bolest i Coganov sindrom. Dodatna je novost u nomenklaturi iz 2012. godine uvođenje kategorije vaskulitisa bez sustavnih značajki koji zahvaćaju samo jedan organ, tzv. *single organ vasculitis*. Takvi klinički entiteti zahvaćaju samo kožu, središnji živčani sustav, srce, bubrege ili mezenterij. U ovu bi se skupinu vaskulitisa trebao ubrojiti i izolirani aortitis.³

Osobito je važna novost uvođenje kategorije vaskulitisa povezanih s prisutnošću antineutrofilnih citoplazmatskih protutijela (engl. ANCA associated vasculitis, skr. AAV). U ovu se kategoriju ubrajaju Wegenerova granulomatoza, Churg-Straussov vaskulitis te mikroskopski poliangiitis. Njihovo izdvajanje u posebnu kategoriju opravdava činjenica da se spomenuta protutijela gotovo isključivo pojavljuju samo u ovim entitetima. Jedinu pravu iznimku predstavljaju sekundarni vaskulitisi inducirani primjenom pojedinih lijekova u kojima se također mogu pojaviti protutijela ANCA (vidi skupinu 7 u priloženoj tablici). Opisani su bolesnici s kliničkom slikom vaskulitisa i prisutnošću protutijela ANCA u serumu nakon primjene tireostatika. Čini se da patogeneza primarnih AAV ne ovisi o stvaranju i odlaganju imunokompleksa u stijenci malih krvnih žila kao u drugih vaskulitisa malih krvnih žila. Naprotiv, čini se da razvoj bolesti izravno ovisi o učinku protutijela ANCA. Drugim riječima, protutijela ANCA nisu samo biljeg bolesti. Vaskulitisi udruženi s protutijelima ANCA pojavljuju se uglavnom u malim krvnim žilama, ali se mogu pojavljivati

Tablica 1. Podjela vaskulitisa usvojena 2012. godine na međunarodnom sastanku u Chapel Hill³

Table 1. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides³

Vaskulitis velikih krvnih žila/Large vessel vasculitis
Takayasuov arteritis/Takayasu arteritis
gigantocelularni vaskulitis/giant cell arteritis
Vaskulitis srednje velikih krvnih žila
/Medium vessel vasculitis
polyarteritis nodosa (PAN)
Kawasakijeva bolest/Kawasaki's disease
Vaskulitis malih krvnih žila/Small vessel vasculitis
Vaskulitis povezan s protutijelima ANCA
/ANCA antibodies associated vasculitis
– mikroskopski poliangiitis (MPA)/microscopic polyangiitis
– granulomatoza s poliangiitisom (GPA, Wegenerova granulomatoza)
/granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener's granulomatosis)
– eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (EGPA, Churg Straussova bolest)
/eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA, Churg Strauss disease)
Vaskulitis povezan s odlaganjem imunokompleksa
/Vasculitis associated with immune complex deposition
– bolest protutijela protiv glomerularne bazalne membrane (anti-GBM)
/antiglomerular basement membrane antibodies disease
– krioglobulinemični vaskulitis/cryoglobulinemic vasculitis
– vaskulitis povezan s IgA (Henoch-Schönlein)
/vasculitis associated with IgA (Henoch-Schönlein)
– hipokomplementemični urtikarijalni vaskulitis (HUV), vaskulitis s antiC1q protutijelima
/hypocomplementaemic urticarial vasculitis (HUV), vasculitis with antiC1q antibodies
Vaskulitis različito velikih krvnih žila/Different size vessel vasculitis
Behçetova bolest/Behçets disease
Coganov sindrom/Cogan's syndrome
Vaskulitis jednog organa/Single organ vasculitis
kožni leukocitoklastički angiitis/cutaneous leukocytoclastic angiitis
kožni arteritis/cutaneous arteritis
primarni arteritis središnjeg živčanog sustava
/primary central nervous system vasculitis
izolirani aortitis/isolated aortitis
ostali/other
Vaskulitis udružen sa sustavnom bolešću
/Vasculitis associated with systemic disease
lupusni vaskulitis/lupus vasculitis
reumatoidni vaskulitis/rheumatoid vasculitis
sarkoidni vaskulitis/sarcoid vasculitis
ostali/other
Vaskulitis s vjerojatno poznatom etiologijom (sekundarni)
/Vasculitis associated with probable etiology (secondary)
krioglobulinemični vaskulitis povezan s hepatitisom C
/Hepatitis C virus – associated cryoglobulinemic vasculitis
vaskulitis povezan s hepatitisom B/Hepatitis B virus – associated vasculitis
aortitis povezan sa sifilisom/Syphilis-associated aortitis
vaskulitis s odlaganjem imunokompleksa povezan s primjenom lijekova
/Drug-associated immune complex vasculitis
vaskulitis udružen s protutijelima ANCA povezan s primjenom lijekova
/Drug-associated ANCA-associated vasculitis
vaskulitis povezan s malignomima/Cancer-associated vasculitis
ostali sekundarni vaskulitisi/Other secondary vasculitides

u krvnim žilama srednjeg kalibra. U stijenkama krvnih žila prisutni su oskudni imunodepoziti. Vrlo često se povezuju s razvojem glomerulonefritisa. Zajednička im je osobina i dobar klinički odgovor na primjenu ciklofosfamida.³

Uz novosti u klasificiranju vaskulitisa povezanih s ANCA protutijelima uvedene su i novosti u terminologiji. Pokušali su se izbjeći eponimi te iznaći bolji opisni nazivi za pojedine entitete. Tako je za Wegenerovu granulomatozu predložen naziv granulomatoza s poliangiitisom (skr. GPA), za Churg-Straussov vaskulitis naziv eozinofilna granulomatoza s poliangiitisom (skr. EGPA), što se prikladno uklopilo uz postojeći naziv za treći entitet u ovoj skupini – mikroskopski poliangiitis (skr. MPA). Važno je spomenuti da je drugim konsenzusom u Chapel Hillu konačno jasno uspostav-

ljena klinički prepoznatljiva i primjenjiva razlika između mikroskopskog poliangiitisa i nodoznog poliarteritisa.³

Vaskulitisi povezani s ANCA-protutijelima ubrajaju se u skupinu vaskulitisa koji zahvaćaju pretežno male krvne žile. Drugi vaskulitisi iz skupine vaskulitisa koji zahvaćaju male krvne žile su vaskulitisi obilježeni odlaganjem imunokompleksa u stijenci zahvaćenih krvnih žila. Za razliku od vaskulitisa povezanih s protutijelima ANCA (pauci imuni) u ovoj je skupini karakterističan histološki nalaz obilnih imunodepozita u stijenci krvne žile.⁴

Konsenzus u Chapel Hillu iz 2012. godine predlaže uvođenje dviju novih skupina vaskulitisa – vaskulitise udružene sa sustavnom bolesti te vaskulitise s vjerojatno poznatom etiologijom (tzv. sekundarni vaskulitisi). U obje kategorije su terapijski postupak ali i liječenje usmjereni na osnovnu bolest.³

Zadržavanje osnovnog načela podjele vaskulitisa prema veličini krvne žile, uvažavanje novih spoznaja o patogenezi i uvođenje novih skupina vaskulitisa, terminološke promjene s izbjegavanjem eponima te pokušaj izbora imena koje bolje opisuje pojedini entitet – osnovne su značajke nove nomenklature predložene na skupu u Chapel Hillu 2012. godine. Vrlo je izvjesno da predložena nomenklatura nije konačna te da će i ona s vremenom doživjeti izmjene. Uspr-

kos mogućim primjedbama može se zaključiti da je nova podjela pragmatična, praktična i prihvatljiva za svakodnevni klinički rad s bolesnicima te da istodobno pruža dobru polaznu osnovu za klinička i temeljna istraživanja vaskulitčnih entiteta.

LITERATURA

1. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA i sur. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065–67.
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K i sur. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187–92.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA i sur. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2012;65:1–11.
4. Stone JH. The classification and epidemiology of systemic vasculitis. U: Harris ED, Budd RC, Firestein GS i sur, ur. *Kelley's textbook of rheumatology*, 7. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, str. 1336–42.
5. Luqmani RA, Suppiah R, Grayson PC, Merkel PA, Watts R. Nomenclature and classification of vasculitis – update on the ACR/EULAR Diagnosis and Classification of Vasculitis Study (DCVAS). *Clin Exp Immunol* 2011(suppl1):11–123.
6. Kallenberg CGM. Biology and immunopathogenesis of vasculitis. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, ur. *Rheumatology*, 4. izd. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008, str. 1499–1508.

KLINIČKA OBILJEŽJA VASKULITISA POVEZANIH S ANTINEUTROFILNIM CITOPLAZMATSKIM PROTUTIJELIMA

CLINICAL MANIFESTATIONS OF ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES ASSOCIATED VASCULITIS

JADRANKA MOROVIĆ-VERGLES, MELANIE-IVANA ČULO, ANAMARIJA SUTIĆ*

Deskriptori: Vaskulitis povezan s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima – klasifikacija, dijagnoza; Poliangiitis s granulomatozom – dijagnoza; Poliangiitis s eozinofilnim granulomima – dijagnoza; Mikroskopski poliangiitis – dijagnoza

Sažetak. ANCA vaskulitisi su rijetke bolesti, koje se u prosjeku javljaju u 30 na milijun stanovnika. Riječ je o sistemskim nekrotizirajućim vaskulitisima (histološki se nalazi nekroza medije uz upalu intime i adventicije), a u pojedinim ANCA vaskulitisima granulomi okružuju krvne žile. U skupinu ANCA vaskulitisa ubrajaju se poliangiitis s granulomatozom (GPA), nekad nazivan Wegenerovom granulomatozom, mikroskopski poliangiitis (MPA) i poliangiitis s eozinofilnim granulomima (EGPA), prije poznat kao Churg-Straussov vaskulitis. Prema novoj nomenklaturi eponimi se zamjenjuju odgovarajućim opisnim nazivima za pojedine entitete. ANCA vaskulitisi čine zasebnu skupinu vaskulitisa s obzirom na to da najčešće zahvaćaju malene, katkad i srednje velike krvne žile, obično su udruženi s ANCA protutijelima i povezani s visokim rizikom od nastanka glomerulonefritisa te dobrim odgovorom na imunosupresivno liječenje ciklofosfamidom.

Descriptors: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis – classification, diagnosis; Wegener granulomatosis – diagnosis; Churg-strauss syndrome – diagnosis; Microscopic polyangiitis – diagnosis

Summary. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides are rare diseases, with the average of 30 new cases per million inhabitants per year. Their main characteristic is systemic involvement with necrosis of the vessel

* Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava (prof. dr. sc. Jadranka Morović Vergles, dr. med.; Melanie-Ivana Čulo, dr. med.; Anamarija Sutić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. J. Morović-Vergles, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb, e-mail: jmorovic@kdb.hr

Primljeno 13. srpnja 2014., prihvaćeno 25. srpnja 2014.